

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Acido Tranexamico Aurobindo 100 mg/ml soluzione per iniezione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 100 mg di acido tranexamico.

Ogni fiala da 5 ml contiene 500 mg di acido tranexamico.

Ogni fiala da 10 ml contiene 1000 mg di acido tranexamico.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per iniezione.

Soluzione limpida e incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Prevenzione e trattamento di emorragie dovute a fibrinolisi generalizzata o locale negli adulti e nei bambini a partire da un anno di età.

Le indicazioni specifiche includono:

- emorragie causate da fibrinolisi generalizzata o locale come:
 - menorragia e metrorragia,
 - sanguinamento gastrointestinale,
 - disturbi emorragici urinari, in seguito a chirurgia prostatica o procedure chirurgiche a carico delle vie urinarie;
- chirurgia otorinolaringoiatrica (adenoidectomia, tonsillectomia, estrazioni dentali);
- chirurgia ginecologica o disturbi ostetrici;
- chirurgia toracica e addominale e altri interventi chirurgici maggiori come chirurgia cardiovascolare;
- gestione dell'emorragia dovuta a somministrazione di un fibrinolitico.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Salvo diverse prescrizioni, si raccomandano le seguenti dosi:

1. trattamento standard della fibrinolisi locale:
da 0,5 g (1 fiala da 5 ml) a 1 g (1 fiala da 10 ml o 2 fiale da 5 ml) di acido tranexamico tramite iniezione endovenosa lenta (=1 ml/minuto) due o tre volte al giorno.
2. trattamento standard della fibrinolisi generalizzata:
1 g (1 fiala da 10 ml o 2 fiale da 5 ml) di acido tranexamico tramite iniezione endovenosa lenta (=1 ml/minuto) ogni 6-8 ore, pari a 15 mg/kg di peso corporeo.

Danno renale

In caso di insufficienza renale che può comportare un rischio di accumulo, l'uso dell'acido tranexamico è controindicato nei pazienti con danno renale grave (vedere paragrafo 4.3). Per i pazienti con danno renale da lieve a moderato, la dose dell'acido tranexamico deve essere ridotta in base al livello di creatinina sierica:

Creatinina sierica		Dose EV	Somministrazione
µmol/l	mg/10 ml		
da 120 a 249	da 1,35 a 2,82	10 mg/kg peso corporeo	Ogni 12 ore
da 250 a 500	da 2,82 a 5,65	10 mg/kg peso corporeo	Ogni 24 ore
> 500	> 5,65	5 mg/kg peso corporeo	Ogni 24 ore

Compromissione epatica

Non sono necessarie modifiche della dose nei pazienti con compromissione epatica.

Popolazione pediatrica

Nei bambini a partire da un anno di età, per le attuali indicazioni approvate descritte al paragrafo 4.1, la dose è intorno ai 20 mg/kg/giorno. Tuttavia esistono dati limitati sull'efficacia, la posologia e la sicurezza per tali indicazioni.

Non esistono valutazioni esaustive sull'efficacia, la posologia e la sicurezza dell'acido tranexamico nei bambini sottoposti a chirurgia cardiaca. I dati attualmente disponibili sono limitati e sono descritti al paragrafo 5.1.

Anziani

Non è necessario ridurre la dose a meno che non vi sia evidenza di insufficienza renale.

Modo di somministrazione

La somministrazione deve avvenire esclusivamente tramite iniezione endovenosa lenta.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Trombosi venosa o arteriosa acuta (vedere paragrafo 4.4).

Condizioni fibrinolitiche dovute a coagulopatia da consumo ad eccezione dei casi in cui vi sia attivazione predominante del sistema fibrinolitico con sanguinamento grave acuto (vedere paragrafo 4.4).

Danno renale grave (rischio di accumulo).

Anamnesi di convulsioni.

Iniezione intratecale e intraventricolare, applicazione intracerebrale (rischio di edema cerebrale e convulsioni).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le indicazioni ed il modo di somministrazione sopra indicati devono essere rigorosamente seguiti:

- Le iniezioni per via endovenosa devono essere effettuate lentamente.
- L'acido tranexamico non deve essere somministrato per via intramuscolare.

Convulsioni

Sono stati segnalati casi di convulsioni in associazione al trattamento con l'acido tranexamico. Negli interventi chirurgici di bypass aortocoronarico (CABG), la maggior parte dei casi si è verificata in seguito a iniezione endovenosa (ev) di dosi elevate di acido tranexamico. Rispettando le dosi più basse raccomandate di acido tranexamico, l'incidenza di convulsioni post-operatorie era la stessa dei pazienti non trattati.

Disturbi visivi

Si deve prestare attenzione ai possibili disturbi visivi, tra cui compromissione della visione, visione offuscata, visione alterata dei colori e, se necessario, il trattamento deve essere interrotto. In caso di uso prolungato dell'acido tranexamico soluzione per iniezione, si raccomandano regolari visite oftalmologiche (esami oculistici compresi acuità visiva, visione dei colori, fondo oculare, campo visivo, ecc). In caso di cambiamenti oftalmici patologici, in particolare con le patologie della retina, il medico deve decidere, dopo

aver consultato uno specialista, sulla necessità di un uso prolungato dell'acido tranexamico soluzione per iniezione in ciascun singolo caso.

Ematuria

In caso di ematuria dalle vie urinarie superiori, esiste il rischio di ostruzione uretrale ed anuria meccanica.

Eventi tromboembolici

Prima di usare l'acido tranexamico, devono essere considerati i fattori di rischio della patologia tromboembolica. Nei pazienti con anamnesi di patologie tromboemboliche o in quelli con un'elevata incidenza di eventi tromboembolici nell'anamnesi familiare (pazienti ad alto rischio di trombofilia), l'acido tranexamico soluzione per iniezione deve essere somministrato solo se espressamente indicato dal medico, dopo aver consultato un esperto in emostaseologia e sotto stretta supervisione medica (vedere paragrafo 4.3).

L'acido tranexamico deve essere somministrato con cautela nei pazienti che assumono contraccettivi orali a causa dell'aumento del rischio di trombosi (vedere paragrafo 4.5).

Coagulazione intravascolare disseminata

I pazienti con coagulazione intravascolare disseminata (CID) nella maggior parte dei casi non possono essere trattati con l'acido tranexamico (vedere paragrafo 4.3). Se si decide di somministrare l'acido tranexamico, deve avvenire solo nei pazienti in cui vi sia un'attivazione predominante del sistema fibrinolitico con sanguinamento grave acuto. Di norma il profilo ematologico si avvicina a quanto segue: tempo ridotto di lisi del coagulo di euglobulina; tempo di protrombina prolungato; livelli plasmatici ridotti di fibrinogeno, fattori V e VIII, fibrinolisinasi da plasminogeno e alfa-2 macroglobulina; normali livelli plasmatici del complesso protrombinico, ovvero fattori II (protrombina), VIII e X; livelli plasmatici elevati dei prodotti di degradazione del fibrinogeno; normale conta piastrinica. Quanto sopra descritto presuppone che la patologia di base non modifichi di per sé i vari elementi di tale profilo. In questi casi acuti una singola dose da 1 g di acido tranexamico di solito è sufficiente per controllare il sanguinamento. La somministrazione dell'acido tranexamico nella CID deve essere presa in considerazione solo se sono disponibili adeguate strumentazioni di laboratorio ematologico e in presenza di personale esperto.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi sulle interazioni. Il trattamento concomitante con anticoagulanti deve avvenire sotto la stretta supervisione di un medico con esperienza in questo campo. I medicinali che agiscono sull'emostasi devono essere somministrati con cautela nei pazienti trattati con l'acido tranexamico. Esiste il rischio teorico di un potenziale aumento di formazione di trombi, come avviene con gli estrogeni. In alternativa, l'azione antifibrinolitica del medicinale può essere antagonizzata con farmaci trombolitici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Le donne potenzialmente fertili devono usare contraccettivi efficaci durante il trattamento.

Gravidanza

Non sono disponibili o sono disponibili in modo limitato informazioni dall'uso di acido tranexamico nelle donne in gravidanza.

Di conseguenza, anche se studi su animali non indicano effetti teratogeni, come precauzione di impiego, non si raccomanda l'uso dell'acido tranexamico durante il primo trimestre di gravidanza. Dati clinici limitati sull'uso di acido tranexamico in diverse condizioni emorragiche durante il secondo e il terzo trimestre di gravidanza non hanno mostrato un effetto deleterio per il feto. L'acido tranexamico può essere usato durante la gravidanza solo se i benefici attesi giustificano il potenziale rischio.

Allattamento

L'acido tranexamico è escreto nel latte materno, perciò l'allattamento al seno non è raccomandato.

Fertilità

Non esistono dati clinici sugli effetti dell'acido tranexamico sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse al farmaco (ADR) riferite all'interno di studi clinici e sulla base delle esperienze successive all'immissione in commercio sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi.

Elenco tabulare delle reazioni avverse

Le reazioni avverse segnalate sono inserite nella tabella riportata di seguito e sono elencate in base alla classificazione primaria per sistemi e organi secondo MedDRA. All'interno di ciascuna classe per sistemi ed organi, le reazioni avverse sono classificate per frequenza. All'interno di ciascuna categoria di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune da $\geq 1/100$ a $< 1/10$	Non comune da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$	Frequenza non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili)
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità, inclusa anafilassi
Patologie del sistema nervoso			Convulsioni particolarmente in caso di uso scorretto (vedere paragrafi 4.3 e 4.4)
Patologie dell'occhio			Disturbi visivi, tra cui visione alterata dei colori
Patologie vascolari			Malessere associato a ipotensione con o senza perdita di coscienza (di solito in seguito a un'iniezione endovenosa troppo rapida, eccezionalmente dopo somministrazione orale) Trombosi arteriosa o venosa in qualsiasi sito
Patologie gastrointestinali	Diarrea Vomito Nausea		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite allergica	

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati segnalati casi di sovradosaggio.

I segni e i sintomi possono essere vertigine, cefalea, ipotensione e convulsioni. È stato dimostrato che le convulsioni tendono a verificarsi con maggiore frequenza all'aumentare della dose.

La gestione del sovradosaggio deve consistere in una terapia di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, antifibrinolitici, amminoacidi
Codice ATC: B02AA02

L'acido tranexamico svolge un'attività antiemorragica tramite l'inibizione delle proprietà fibrinolitiche della plasmina.

Si forma un complesso che comprende l'acido tranexamico e il plasminogeno; l'acido tranexamico si lega al plasminogeno quando questo è trasformato in plasmina.

L'attività del complesso acido tranexamico-plasmina sull'attività della fibrina è inferiore rispetto all'attività della plasmina libera da sola.

Studi *in vitro* hanno dimostrato che elevate dosi di acido tranexamico hanno ridotto l'attività del complemento.

Popolazione pediatrica

Bambini a partire da un anno di età

In letteratura sono stati identificati 12 studi di efficacia in chirurgia cardiaca pediatrica che comprendevano 1073 bambini, 631 trattati con acido tranexamico. La maggior parte degli studi era controllata con placebo. La popolazione studiata era eterogenea in quanto a età, tipo di intervento chirurgico, schemi posologici. I risultati degli studi con acido tranexamico indicano una minore perdita di sangue e minore necessità di prodotti ematici nella chirurgia cardiaca pediatrica con bypass cardiopolmonare (CPB) nel caso in cui vi sia un elevato rischio di emorragia, soprattutto nei pazienti cianotici o nei pazienti sottoposti a interventi chirurgici ripetuti. Lo schema posologico più adeguato è risultato essere:

- primo bolo di 10 mg/kg dopo l'induzione dell'anestesia e prima dell'incisione cutanea,
- infusione continua di 10 mg/kg/h oppure iniezione nel liquido di priming della pompa CPB a una dose adeguata alla procedura CPB, o secondo il peso del paziente a una dose di 10 mg/kg, o secondo il volume di priming della pompa CPB, con l'ultima iniezione di 10 mg/kg alla fine dell'operazione di bypass cardiopolmonare.

Anche se gli studi riguardavano un numero molto limitato di pazienti, i pochi dati disponibili indicano che l'infusione continua è preferibile, dal momento che manteneva la concentrazione plasmatica terapeutica nel corso di tutto l'intervento chirurgico.

Nei bambini non sono stati effettuati studi specifici sulla relazione dose-effetto e sulla farmacocinetica.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Il picco di concentrazioni plasmatiche dell'acido tranexamico si raggiunge rapidamente dopo una breve infusione endovenosa, dopodiché le concentrazioni plasmatiche diminuiscono in maniera multi-esponenziale.

Distribuzione

Il legame proteico plasmatico dell'acido tranexamico è di circa il 3% ai livelli plasmatici terapeutici e sembra essere interamente dovuto al suo legame con il plasminogeno. L'acido tranexamico non si lega all'albumina sierica. Il volume iniziale di distribuzione è di circa 9-12 litri.

L'acido tranexamico attraversa la placenta. In seguito alla somministrazione di un'iniezione endovenosa di 10 mg/kg a 12 donne in gravidanza, la concentrazione di acido tranexamico nel siero era compresa tra 10 e

53 µg/ml, mentre quella nel sangue del cordone ombelicale era compresa tra 4 e 31 µg/ml. L'acido tranexamico si diffonde rapidamente nel liquido sinoviale e nella membrana sinoviale. In seguito alla somministrazione di un'iniezione endovenosa di 10 mg/kg a 17 pazienti sottoposti a intervento chirurgico al ginocchio, le concentrazioni nel liquido sinoviale erano simili a quelle osservate nei relativi campioni di siero. La concentrazione dell'acido tranexamico in una serie di altri tessuti corrisponde a una frazione di quella osservata nel sangue (un centesimo nel latte materno; un decimo nel liquido cerebrospinale; un decimo nell'umore acqueo). L'acido tranexamico è stato rilevato nel seme, dove inibisce l'attività fibrinolitica, ma non influisce sulla migrazione dello sperma.

Biotrasformazione

Viene escreto principalmente nell'urina sottoforma di farmaco immodificato. L'escrezione urinaria attraverso la filtrazione glomerulare è la principale via di eliminazione. La clearance renale è pari alla clearance plasmatica (110-116 ml/min). L'escrezione dell'acido tranexamico è pari a circa il 90% nelle prime 24 ore successive alla somministrazione endovenosa di 10 mg/kg di peso corporeo. L'emivita dell'acido tranexamico è di circa 3 ore.

Popolazioni speciali

Le concentrazioni plasmatiche aumentano nei pazienti con insufficienza renale.

Non sono stati effettuati studi specifici di farmacocinetica nei bambini.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non clinici non rivelano rischi specifici per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità per somministrazioni ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico e tossicità riproduttiva.

In caso di uso intratecale dell'acido tranexamico negli animali è stata osservata un'attività epilettogena.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acqua per iniezioni.

6.2 Incompatibilità

Acido Tranexamico Aurobindo soluzione per iniezione non deve essere aggiunto al sangue per trasfusione, o alle iniezioni contenenti peniciline.

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Una volta aperto: Usare immediatamente. Eliminare la quantità non utilizzata.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Fiala di vetro trasparente tipo I contenente 5 ml o 10 ml di soluzione per iniezione. Per facilitare la rottura le fiale possono presentare un "unico punto di rottura" o possono essere "marcate". Le fiale sono contenute in una scatola prestampata.

Confezioni:

5 ml: 1, 5, 6, 10 e 100 fiale in una scatola.

10 ml: 5 e 10 fiale in una scatola.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Acido Tranexamico Aurobindo per iniezione può essere miscelato con molte delle soluzioni per infusione quali soluzioni di elettroliti, soluzioni di carboidrati, soluzioni di aminoacidi e soluzioni di destrano. L'eparina può essere aggiunta all'iniezione di Acido Tranexamico Aurobindo.

Acido Tranexamico Aurobindo per iniezione è solo per uso singolo. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eugia Pharma (Malta) Limited
Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront,
Floriana FRN 1914, Malta

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

044760015 - "100 mg/ml soluzione iniettabile" 1 fiala in vetro da 5 ml
044760027 - "100 mg/ml soluzione iniettabile" 5 fiale in vetro da 5 ml
044760039 - "100 mg/ml soluzione iniettabile" 6 fiale in vetro da 5 ml
044760041 - "100 mg/ml soluzione iniettabile" 10 fiale in vetro da 5 ml
044760054 - "100 mg/ml soluzione iniettabile" 100 fiale in vetro da 5 ml
044760066 - "100 mg/ml soluzione iniettabile" 5 fiale in vetro da 10 ml
044760078 - "100 mg/ml soluzione iniettabile" 10 fiale in vetro da 10 ml

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 08/03/2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO